

Prostaglandin derivatives for the treatment of glaucoma or ocular hypertension.

Publication number: JP3501025T

Publication date: 1991-03-07

Inventor:

Applicant:

Classification:














- international: A61K31/557; A61K31/5575; A61P27/06; A61K31/557; A61P27/00; (IPC1-7): A61K31/557

- european: A61K31/557; A61K31/5575

Application number: JP19880509228 19880908

Priority number(s): SE19880003110 19880908; SE19880003855 19881028

Also published as:

 EP0364417 (A1)
 WO9002553 (A1)
 JP8109132 (A)
 JP10081624 (A)
 HU211593 (A9)
 DK112190 (A)
 EP0364417 (B9)
 EP0364417 (B2)
 EP0364417 (B1)
 FI92690C (C)
 FI92690B (B)
 ES2213504T (T1)
 ES2193901T (T1)

less <<

Report a data error here

Abstract not available for JP3501025T

Abstract of corresponding document: EP0364417

The invention relates to ophthalmological compositions for topical treatment of glaucoma or ocular hypertension comprising an effective intraocular pressure reducing amount of a prostaglandin derivative of PGA, PGB, PGD, PGE or PGF, in which the omega chain contains a ring structure, in an ophthalmologically compatible carrier. The invention further relates to the preparation of said compositions and their use for treatment of glaucoma or ocular hypertension.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑤ 日本国特許庁(JP)

⑥ 特許出願公表

⑦ 公表特許公報(A)

平3-501025

⑧ 公表 平成3年(1991)3月7日

⑨ Int. Cl.⁷
A 61 K 31/557

識別記号
ABL
ABV

庁内整理番号
7252-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全 11 頁)

⑩ 発明の名称 線内障または眼圧亢進の治療のためのプロスタグランジン誘導体

⑪ 特 願 平1-509228

⑫ 出 願 平1(1989)9月6日

⑬ 国際文提出日 平2(1990)5月2日

⑭ 国際出願 PCT/SE89/00475

⑮ 国際公開番号 WO90/02553

⑯ 国際公開日 平2(1990)3月22日

優先権主張 ⑰ 1988年9月6日 ⑱ スウェーデン(SE) ⑲ 8803110-9
⑳ 1988年10月28日 ㉑ スウェーデン(SE) ㉒ 8803855-9

⑳ 発 明 者 シエルン・ヤンツ、ヨハン・ド スウェーデン国エス-752 38 ウプサラ、グイッラヴェイエン
ウツヘルツヴェー 1-ペー

㉑ 発 明 者 レスル、パーラム スウェーデン国エス-754 49 ウプサラ、グイートホルスガタ
ン112

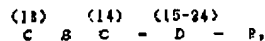
㉒ 出 願 人 フアーマシア・アクチエボラー スウェーデン国エス-751 82 ウプサラ (番地なし)
グ

㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千尋 外2名

㉔ 指 定 国 AU, DK, FI, JP, NO, US

請 求 の 範 囲

1) オノガ績は下記式:



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に示す)であり、
Bは単結合、二重結合または三重結合であり、
Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘ
テロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、炭素
鎖原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素
原子1~5個の炭素アルキル基、カルボニル基、また
はヒドロキシル基であり、

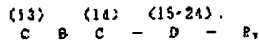
R₁はフェニル基のような環状であり、炭素環であ
るか、またはC₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、
トリフルオロメチル基、C₁~C₆脂肪族アシルアミド基、
ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択
される置換基の少なくとも1つを有するもの;または、
炭素原子5~6個を有する芳香族ヘテロ環系、例えばチ
アゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンタ
ジオール;または環内に炭素原子3~7個を有
するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、
場合により炭素原子1~5個の炭素アルキル基で置換
されているものである)

の構造を有する、プロスタグランジンPG₂、PG₃、PGD₂、
PGEまたはPGFの、脂溶性があり生理学的に影響され
る誘導体の、線内障または眼圧亢進の治療のための原料

用組成物の調製のための使用。

- 2) 式中、Dが炭素原子2~8個を有する鎖である請求
項1記載の使用。
- 3) 式中、Dが炭素原子2~5個を有する鎖である請求
項1記載の使用。
- 4) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項1
記載の使用。
- 5) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C₁上の
置換基がカルボニル基または(P)-OHまたは(S)-OHであ
る請求項1~4のいずれか1項に記載の使用。
- 6) 式中、R₁がフェニル基ただし炭素環であるかまたは
C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、トリフルオ
ロメチル基、C₁~C₆脂肪族アシルアミド基、ニトロ基、
ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基
の少なくとも1つを有するものである請求項1~5の
いずれか1項に記載の使用。
- 7) プロスタグランジン誘導体が17-フェニル-18,19,
20-トリノル環系体である請求項6記載の使用。
- 8) プロスタグランジン誘導体が18-デヒドロ-17-フ
エニル-18,19,20-トリノル環系体または13,14-ワ
ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル環系体で
ある請求項7記載の使用。
- 9) プロスタグランジン誘導体がPGA、PGEまたはPGFの
13,14-ワヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノ
ル環系体である請求項8記載の使用。

- 10) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項1記載の使用。
- 11) プロスタグランジン誘導体がアルキルエステルである請求項1~10のいずれか1項に記載の使用。
- 12) オノゲンが下記式:



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R₂はフェニル基のような置換基であり、置換基であるか、またはC₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁~C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、炭素原子5~8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン。ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換

されているものである)

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PCB、PGD、PGEまたはPGFの、胎座阻害があり生理学的に許容される誘導体の、胎座阻害作用量と胎の表面を接触させることからなる、分娩の後の産褥または胎座産産を治療する方法。

13) 式中、Dが炭素原子2~8個を有する鎖である請求項12記載の方法。

14) 式中、Dが炭素原子2~5個を有する鎖である請求項12記載の方法。

15) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項12記載の方法。

16) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C₁上の置換基がカルボニル基または(2)-OHまたは(3)-OHである請求項12~15のいずれか1項に記載の方法。

17) 式中、R₂がフェニル基、ただし置換基であるかまたはC₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁~C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである請求項12~16のいずれか1項に記載の方法。

18) プロスタグランジン誘導体が17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項17記載の方法。

19) プロスタグランジン誘導体が15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体または13,14-ジ

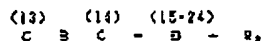
ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項18記載の方法。

20) プロスタグランジン誘導体がPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項19記載の方法。

21) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル誘導体である請求項20記載の方法。

22) プロスタグランジン誘導体がアルキルエステルである請求項12~21のいずれか1項に記載の方法。

23) オノゲンが下記式:



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表示)であり、Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R₂はフェニル基のような置換基であり、置換基であるか、またはC₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₁~C₆脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、

炭素原子5~8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン。ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換されているものである)

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PCB、PGD、PGEまたはPGFの、胎座阻害があり生理学的に許容される誘導体の、胎座阻害作用量と胎座阻害作用に達する程度中に含有する産褥または胎座産産の局所治療のための眼科用組成物。

屋内障または阪元丸窓の換気のための
グロスタグランジン幕扉体

本発明は環境汚染を有するようにオノロが顕著な変化されたことを検出の手段とするFGA、PGA、PGD、PGEおよびPGFのゾロスタグランジン誘導体の塩化または塩基性塩の塩酸のための、使用に際する。また本発明はこれらのゾロスタグランジン誘導体の有効量を含有する薬料組成物およびこれらの組成物の製造に際する。

森内陣は既述増火、視野越限部の諸因および快々に視野を失うという特徴を有する攻の反意である。風雲に際し快攻が既に影響を及ぼすことは一般論に知られており、森内陣患者においてはこれがおそらく病態の進行・変化の最重要因子であることが明らかに示されている。しかしながら、陽性角森内の病理生理学的機序は未だ明らかでない。もし森内陣の始能が認知しない、と早決判定するが、その段階に至る過程は遅れて、視界の低下の進行を助ける。

验证，即令 $10P$ 如下式：

$$10P = P_0 + F \times R \quad (1)$$

(水中、Pは温度上昇係数で一般的に約0.0015とされており、Pは固体の質量を示しており、Rは全粒数および最終阻値を適用してシムレス管へ固体が浸透する際の係数である)

り行うことができる。濁布強染においては、質量(F)または抵抗(R)の低下を目的としており、これにより、前記の式(1)に従って、10Fが低下する。あるいは、ブドウ強染用染料の質量を増大させることにより、式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン作用剤のアゴニスト、例えばβカルシウムは、主にシムレク等からの分泌量を増加させることにより血圧を低下させる。

近年 IOP 低下物質としてますます注目されているプロスタグランジンはブドウ膜細胞膜の出血を増大させる作用を有している (Crawford 等, 1987 年; Milleson 等, 1987 年)。しかしながらこれらは房水の形成またはシムシム管からの従来の出血量に対する作用を有していないと報告されている (Crawford 等, 1987 年)。

プロスタグランジンおよびその誘導体の使用に、例えば、米国特許4500353号、欧州特許87103714.9号に記載されており、また、Bico LE等(1983年)、Carras GB等(1981年、1987年a、1987年b、1988年)、Ciuffra G(1985年)、Kawano PL(1986年)、Kessetter JB等(1983年)、Lee A-J等(1980年)、および Villous J等(1989年)により報告されている。

作成したプロスタグランジンおよび脂質体のいくつかの、動物実験または臨床治療薬としての実用上の有用性に関しては、それらが既存の抗腫瘍剤および抗癌薬を誘発する性質を可する点が一層の要因因子となっている。さらに、プロスタグランジンは既存の抗腫瘍剤に対

に接して近めることができる。シユレム管を通過するほ
め、さらに尿本は糸状尿管を通過して膀胱と尿管へ入り、
最終的に膀胱を通過して尿を流れる場合もある。この
ブドウ糖尿症尿経路は例えば別11により報告されている
(1975)。この場合の尿力勾配は前に述べた場合のシユ
レム管と膀胱尿経路の内容にみかる勾配と比較して取るに
足りないものである。ブドウ糖尿症尿経路の運動の排泄段
階は膀胱から膀胱と尿管への運動であると考えられて
いる。

より完全には代は以下の通りである。

$$iOP = P_E + (T_A - P_D) \times R \quad (2)$$

（大中、 V_0 および R は前記したとおりであり、 V_0 は原料の全流量として V_0 はブドウ糖既成既経路を最も割合である）。

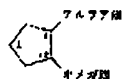
ヒトのIOPは正常では12~22mmHgの範囲である。より高い値、例えば22mmHgを超えた場合、眼が冒される危険がある。眼内腔の1つの形態である前房後房内腔において、血圧変動に正常であるとみなされる水準ではない眼圧において障害が起こる場合がある。その眼圧はこれらの患者個人の眼が正圧に対して特に脆弱であるためと叫ばれる。逆の場合も知られており、患者によっては、視野や視神経状態に何ら明らかな障害もないのに異常に高い眼圧を奏する場合もある。このような状態は通常眼圧亢進と呼び立てられる。

腸内腺の形成は悪性、レーザーまたは外科的処置によ

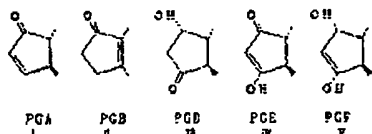
しても効果作用を有すると考えられる。即ち、プロスタグランジンの投与量が極めて少量である場合でも、即ち、投与量が最大の血圧低下を達成するのに望ましい用量より低い場合でも、眼における局所的な副作用が起る。例えば、この理由のために我々の経眼低下をなせる薬でPGF₂、 α -イソプロピルエステルを使用することは臨床的に不可能であることがわかつてゐる。天然のオートコイドであるプロスタグランジンは薬理学的に極めて強力であり、知覚神経および立毛の平滑筋の両方に作用する。既にPGF₂、およびそのエステルを投与することにより起る作用には、矯正作用の外に刺激作用および充血作用（自閉増大）も含まれるため、現在臨床試験で実際に用いられる用量は極めて少量とならざるを得ない。PGF₂、またはそのエステルを過量した場合には起る刺激は、血に凝るのざつつきや異物感であり、これには通常視覚増強が伴う。

今回、我々は、殿内庫または恒化反応の制御のために、環境造を有するようにオノガ断を採出したプロスタグラジンA、B、D、EおよびFの特定の朝濃液を使用することにより、上記の問題点が解決されることを発見した。

プロスタグランジン誘導体は一般的構造として下記式で示される。



上記式中 A は $C_1 \sim C_5$ 脂環基を有し、そして環と側鎖との結合の位置は環々の異性体を示す。PGA、PGB、PGD、PGE および PGF においては、A はそれぞれ下記式：



を有する。

本発明はオメガ鎖に特徴を有する誘導体を使用することを基本とするが、さらにアルファ鎖の種々の変形が可能である。アルファ鎖は典型的には天然のアルファ鎖であり、これをエステル化して下記式：



(式中、 R_1 はアルキル基、好ましくは 1~10 個、特に好ましくは 1~6 個の炭素原子を有するもの、例えばノル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチルまたはペンチルである)

る置換基の少なくとも 1 つを有するもの；または、環原子 5~6 個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンサおよびオキサゾール；または環内に炭素原子 3~7 個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子 1~5 個の脂肪アルキル基で置換されているものである)

の構造により記載される。

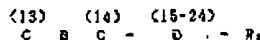
群を有した誘導体のいくつかの例を以下に示す(構造は異性を省略)。

- (1) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF₂、
-イソプロピルエステル
- (2) 17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF₂、-イソ
プロピルエステル
- (3) 15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノ
ール-PGF₂、-イソプロピルエステル
- (4) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-
PGF₂、-イソプロピルエステル
- (5) 17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGE₂、-イソ
プロピルエステル
- (6) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリ
ノール-PGE₂、-イソプロピルエステル
- (7) 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノール-
PGF₂、-イソプロピルエステル

特許平3-501025 (4)

を有する誘導体にするかまたは環内環外としての最終的鍵に新しい特徴を有するような誘導体とする。この鎖は飽和されているか、または 1 つ以上の二重結合、アレンまたは三重結合を有する不飽和の $C_1 \sim C_5$ 鎖であり、そして鎖は、場合によりヘテロ原子を有するアルキル基、置換基または芳香族基のような置換基 1 つ以上を含んでいてよい。

オメガ鎖は下記式：



(式中、C は炭素原子(炭はカフ内に炭素)であり、

B は単結合、二重結合または三重結合であり、

D は炭素原子 1~10 個、好ましくは 2~8 個、より好ましくは 2~5 個、特に好ましくは 3 個の炭素であるが、場合によりヘテロ原子(O、S または N) 好ましくは 2 個以下で中断されていてよく、各炭素原子上の置換基は H、アルキル基、好ましくは炭素原子 1~3 個の脂肪アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、ここで C_1 上の置換基は好ましくはカルボニル基または(R)-OH または(S)-OH であり；各 D 鎖はヒドロキシル基好ましくは 3 個以下またはカルボニル基 3 個以下を有し、

R_2 はフェニル基のような置換基であり、置換基であるか、または $C_1 \sim C_5$ アルキル基、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、 $C_1 \sim C_5$ 脂肪族アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択され

(8) 16-(4-(メトキシ)-フェニル)-17,18,19,20-
-テトラノール-PGF₂、-イソプロピルエステル

(9) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリ
ノール-PGF₂、-イソプロピルエステル

(10) 18-フェニル-19,20-ジノール-PGF₂、-イソプロ
ピルエステル

(20) 10-フェニル-20-ノール-PGF₂、-イソプロピルエ
ステル

発明最も好ましい誘導体は、プロスタグランジンのオメガ鎖が 18,19,20-トリノール型、特に 17-フェニル型誘導体、例えば 15-(R)-、15-デヒドロおよび 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール型を有するものである。このような誘導体は表 1 に示す式(3)、(6)、(7)および(9)により表わされる。

従って、上記式において、現在最も好ましい構造は、プロスタグランジンが PGA、PGD、PGE または PGF、特に PGA、PGD、PGE および PGF₂ の誘導体であり、B が単結合または二重結合であり、D が炭素原子 2~5 個、特に 3 個を有する炭素鎖であり、 C_1 がカルボニルまたは(S)-OH 置換基を有し、 $C_1 \sim C_5$ が炭素アルキル置換基または好ましくは H を有し、 R_2 は場合によりアルキルおよびアルコキシ基から選択される置換基を有するフェニル環である場合に得られる。

本発明は、環内環外または環外環内の誘導体のための PGA、PGB、PGD、PGE および PGF の特定の誘導体の使用に

特表平3-501025(6)

認する。前に記載したこれらの誘導体のうち、いくつかのものは別開述を要するかまたは他の成で選さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが判ったためこれらを除外し、前記したプロスタグランジン誘導体の様な性質に有効であり、かつ生理学的に許容される新導体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF₂、-イソプロピルエステルは別開述が存るが、メトキシ基でフェニル環を置換して脂溶性より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を減くことができる。

導内環または環状充達の抱擁性は環を縮小させ、扁平した状態を維持するために、前述したように、環状環下有効量の組成物を酸と中和させることからなる。組成物は前記酸塩物質、即ち、抱擁性を有し生理学的に許容される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30mg、特に1~10mgを含有する。酸塩は約30μdに相当する組成物1回を投与の後に1日当たり約1~2回投与するのが有利である。この酸塩は人獣および動物の両方に対して適用することができる。

さらに本発明は導内環または環状充達の投与のための原料用組成物の調製のための、前記酸塩性があり生理学的に許容されるプロスタグランジン誘導体の使用に関する。プロスタグランジン誘導体はそれ自身知られた原料に適合するビヒクルと混合する。本発明の組成物を調

製するのに用いてよいビヒクルとしては本明記、例えば全量食塩水、酸性母液または取こうである。さらにビヒクルは原料に適する誘導体、例えば酸化ベンゼンコウム、界面活性剤、例えばポリソルベート80も含有してよく、リボソームまたは置合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびヒアルロン酸も、粘度を増大するために使用してよい。さらにまた、薬物投与時には可溶性または不溶性の適当なインサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグランジン誘導体の環状環下有効量および原料に適するビヒクルを含有する、導内環または環状充達の局所投与のための原料用組成物に關し、この場合有効量は組成物の約10~50μ中の約0.1~30μの薬物成分量を含有する。

本試験において実施した試験では、薬物の効力に応じて30μg~300μg/0.5gの範囲の量の誘導化合物を、可溶性剤として0.5%ポリソルベート80を含有する滅菌水溶液(食塩0.9%)に溶解した。

本発明を以下の実施例により説明するがこれに限定されるものではない。

プロスタグランジン誘導体の合成

実施例 1

16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF₂、-イソプロピルエステル(1)の調製

反応性材料を有する50mgの丸底フラスコに16-フェニ

ル-17,18,19,20-テトラノールPGF₂ (Cayman Chemical) 社製17.5mg(0.041ミリモル)、CH₃CO₂ 5mg、ジイソプロピルエステルアミン30.2mg(0.231ミリモル)を仕込んだ。この溶液を-10℃で保持し、イソプロピルトリフレート(新たに精製)13.5mg(0.071ミリモル)を加えた。この溶液を15分間-10℃で放置し、次にゆっくり室温まで加温した。TLCによりニステル化が終了したことを確認して(通常、室温で3~4時間)、溶液を真空下に除去した。残留物を酢酸エチル20mgで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2×10mg)および3%クエン酸(2×10mg)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空下に除去し、残留物を、酢酸エチル:アセトン(2:1)を昇降剤とするシリカゲル50のカラムクロマトグラフィーにより精製した。無色化合物を無色固体物として得た(収率71%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	3.3 (1H s)
2.85 (2H s)	5.0 (1H s)
3.85 (1H s)	5.3-5.7 (4H s)
4.15 (1H s)	7.15-7.35 (5H s)

実施例 2

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂、-イソプロピルエステル(2)の調製

反応性材料を有する50mgの丸底フラスコに、17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂ (Cayman Chemical) 20mg

(0.051ミリモル)、アセトン8mg、DBU 30.2mg(0.251ミリモル)およびヨウ化イソプロピル42.5mg(0.251ミリモル)を入れた。溶液を24時間室温で放置し、溶液を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル30mgで希釈し、2回5%炭酸水素ナトリウム10mgおよび3%クエン酸10mgで洗浄した。溶液を真空下に除去し、残留物を、酢酸エチル:アセトン(2:1)を用いたシリカゲル50のカラムクロマトグラフィーに付した。無色化合物(2)を無色固体物として得た(収率65%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	4.9 (1H s)
3.0 (1H s)	5.4-5.6 (4H s)
4.1 (1H s)	7.1-7.3 (5H s)
4.2 (1H s)	

実施例 3

15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂、-イソプロピルエステル(3)の調製

100 20.0mg(0.0921ミリモル)をジオキサン8mg中の17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂、-イソプロピルエステル(2)10mg(0.0231ミリモル)の溶液中に添加した。反応混合物は直ちに無色に変わり、反応混合物を24時間室温で保持した。形成した沈殿を濾過し、酢酸エチル10mgで洗浄し、溶液を酢酸エチル10mgで希釈し、水2×10mg、NaOH 1K 2×10mgおよび食塩水20mgで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を真空下に

特許平3-501025 (6)

抽出し、残留物を溶解剤として酢酸エチル：エーテル（1：1）を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。蒸留化合物（2）を無色油状物として得た（収率76%）。

NMRスペクトル（CDCl₃）-ppm：δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H w)
4.0 (1H m)	6.2 (1H d)
4.2 (1H m)	6.7 (1H m)
5.0 (1H m)	7.15-7.35 (5H m)

実施例 4

16-フェニルオキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF₂-イソプロピルエステル(4)の調製

10-フェニルオキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF₂ (Cayman Chemicals) 20mg (0.051ミリモル)を用いて実施例2と同様の方法で行なった。蒸留化合物(4)は油状物質であった(収率53.3%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
3.9 (3H m)	5.7 (2H m)
4.2 (1H m)	6.0 (3H m)
4.5 (1H m)	7.3 (2H m)
5.0 (1H m)	

実施例 5

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂-イソプロピルエステル(5)の調製

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂ (Cayman Chemicals) 10mg (0.025ミリモル)を用いて実施例2と同様の方法で行った。反応生成物は、溶解剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。蒸留化合物(5)は油状の物質であった(収率38.9%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.3 (2H m)
3.9-4.1 (2H m)	5.6 (2H m)
4.9 (1H m)	7.2 (5H m)

実施例 6

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂-イソプロピルエステル(6)の調製

13,14-ジヒドロ-17-フェニルPGF₂ (Cayman Chemicals) 10mg (0.025ミリモル)を用いて実施例2の方法と同様に行った。反応生成物を、溶解剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーに付した。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
4.35 (1H m)	7.3 (5H m)
5.0 (1H m)	

実施例 7

15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₁-イソプロピルエステル(7) (表3)の調製

7.1 1-(5)-2-オキサ-3-オキソ-6-(R)-(3

-オキソ-5-フェニル-1-トランス-ペンタニル)-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ(3,3,0)オクタン(13)の調製

アルコール(13)18g (0.05モル)、DCC 32g (0.15モル)、DMSC(C₆H₅)より新しく高留) 29.1g (0.54モル) およびDNE 30gを室温下300ml等のフラスコに入れた。オルトリン酸を1回に加え、加熱反応を始めた。反応混合物を2時間室温で機械的に攪拌し、得られた溶液を濾過し、DMEで洗浄した。溶液(12)を直接用いてEne反応を行なった。

室温下DME 100ml中のF&B (80%), n-ペンタンで洗浄して乾燥させたもの) 1.2g (0.04モル)の乾燥後に、DNE 30ml中のグリセロール-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート12.3g (0.048)を溶下して添加した。混合物を室温で1時間機械的に攪拌し、次に-50℃に冷却し、乾燥のアルデヒド(12)の溶液を滴下して添加した。0℃15分間、そして室温1時間後、反応混合物を水溶液で中和し、溶液を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル100mlを添加し、水50mlおよび食塩水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空下に除去し、得られた白粉を濾過し、冷エーテルで洗浄した。蒸留化合物(13)は結晶として得られた。融点134.5-135.5 (収率53%)。

7.2 1-(5)-2-オキサ-3-オキソ-6-(R)-(3-(R,5)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-

ペンタニル)-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ(3,3,0)オクタン(14)の調製

メタノール50ml中のメタノール(13) 10g (0.021モル)および塩化セリウム7水和物3.1g (0.008モル)およびCu₂Cu₂ 20mgを乾燥したナトリウム200ml等のフラスコに入れ、室温下-78℃に冷却した。ナトリウムジイソプロパイドを少しづつ加え、30分後反応混合物に水和NE₂Cdを加えてクエンチングし、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して無色油状物とした(収率98%)。

7.3 1-(5)-2-オキサ-3-オキソ-6-(R)-(3-(R,5)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-ペンタニル)-7-(R)-ヒドロキシー-シス-ビシクロ(3,3,0)オクタン(15)の調製

加水メタノール100ml中のメタノール(14) 9.8g (0.02モル)の溶液に、乾燥カリウム1.7g (0.012モル)を添加した。混合物を3時間室温で真空攪拌して洗浄した。混合物を1N塩酸40mlで中和し、酢酸エチル2×50mlで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。反応生成物を、溶解剤として酢酸エチル：アセトンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。蒸留化合物(15)は油状の物質として得られた(収率85%)。

7.4 1-(5)-2-オキサ-3-ヒドロキシ-6-(R)-(3-(R,5)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-

-ベンチル)-7-(2)-ヒドロキシ-シス-ビシクロ
(3,3,0)オクタン(16)の調製

塩化亜鉛を溶解し、-78℃に冷却した無水THF 60ml
中のシクロタン(15) 3g(0.015モル)の溶液に、トルエン
中DIBAL-H 4.5g(0.0315モル)を逐次して添加した。2
時間後、メタノール75mlを添加して反応混合物をクエン
タンクした。混合物を濾過し、濾液を真空中に濃縮し、
残渣物を、溶剤として酢酸エチル：アセトン(1:1)
を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。
揮発性化合物(18)を単離物として得た(収率78%)。
7.3 15-(2,5)-17-フェニル-18,19,20-トリノール
PGF₂, (17)の調製

DMSO中ナトリウムメタリルスルファニルメナド(無水ナ
トリウムとDMSOより新しく調製) 2.5g(25ミリモル)を
DMSO 12ml中の4-カルボキシブチルトリフェニルホス
ホニウムブromide 5.6g(12.6ミリモル)の溶液に滴下し
て添加した。得られたイリドの無色溶液をDMSO 18ml中
のヘミセチル(10) 1.2g(4.2ミリモル)の溶液に滴
下して添加し、混合物を1時間濃縮した。反応混合物を
水10gおよび水10mlを用いて希釈し、酢酸エチル2×50
mlで抽出した後、水層を廃棄し、1N塩酸で酸化した。
酢酸エチルで抽出し、更に有機層を乾燥して濃縮した。
得られた粗生成物は無色の物質であった。揮発性化合物
(17)の純度は、溶剤として酢酸エチル：アセトン(1:1)
を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーにより
1:1:0.2(重量)を用いたシリカゲル60上のTLCによ

り確認した。

7.6 15-(2)-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF₂,
-イソプロピルエステル(7)の調製

混合物(17)を実施例2に記載の方法と同様の方法
でエステル化した。生成物は、溶剤として酢酸エチル
を用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーに
より精製し、得られたC₁₄エビマーアルコールの混合物
を分離した。

揮発性化合物(7)は無色油状物として得られた(収率46
%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.4 (2H s)
3.0 (1H s)	5.6 (2H s)
4.15 (2H s)	7.2 (5H s)
4.95 (1H s)	

実施例 8

16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,19,20-トリ
ノールPGF₂, -イソプロピルエステル(8)の調製

工程7-2を変更して実施例7記載の方法に従い、エ
ビ7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ
-3-(4-(メトキシ)フェニル)-プロピルホスホ
ネートを反応させ、溶剤として酢酸エチル：トルエン
(1:1)を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラ
フィーにより精製した。無色の油状物を得た(収率57%)。

揮発性化合物16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,

19,20-トリノールPGF₂, -イソプロピルエステル(8)は
油状物として得られ、溶剤として酢酸エチルを用いた
シリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製し
た(収率40%)。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
2.8 (2H s)	5.4 (2H s)
3.75 (3H s)	5.6 (2H s)
3.8 (1H s)	6.8 (2H s)
4.15 (1H s)	7.2 (2H s)
4.3 (1H s)	

実施例 9

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール
PGF₂, -イソプロピルエステル(9)の調製

わずかに変更を加えた実施例7の方法に従い、THF
100ml中エノン(13) 5g(0.018モル)を氷浴中室温下
10% Pd/C 2.03gを用いて還元した。反応終了後(溶剤
として酢酸エチル：トルエン(1:1)を用いたシリカ
ゲル60上のTLCにより判定)、混合物をセラライトで濾過した。
濾液を真空中に濃縮し、油状物を得た(収率86%)。

C₁₄エビマーアルコール混合物を含有する無色生成物
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール
PGF₂, -イソプロピルエステルは、溶剤として水中40
% CE, CH₂Cl₂を用いた調整用炭素クロマトグラフィーに
より分離した。

NMRスペクトル(CDCl₃) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
3.8 (1H s)	5.4 (2H s)
3.9 (1H s)	7.2 (5H s)
4.15 (1H s)	

実施例 10

18-フェニル-19,20-トリノールPGF₂, -イソプロピルエ
ステル(10)の調製

工程7-2を変更して実施例7の方法に従い行った。
7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ
-5-フェニルペンチルホスホネートと反応させて、
生成物のトランスエノラクトンを得た(収率67%)。

最終生成物18-フェニル-19,20-トリノールPGF₂, -イソ
プロピルエステル(10)は、溶剤として酢酸エチルを
用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーに
より精製し、無色油状物を得た(収率41%)。

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
3.95 (1H s)	5.4 (2H s)
4.10 (1H s)	5.6 (2H s)
4.20 (1H s)	7.2 (5H s)

実施例 11

19-フェニル-20-トリノールPGF₂, -イソプロピルエス
テル(20)の調製

工程7-2)を変更して実施例7記載の方法を用い
た。

工程7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ-6-アフェニル-ヘキシルホスホネと反応させ、無色の油状物としてトランスエノンラクトンを得た(収率56%)。

最終生成物19-アフェニル-20-ノル-PGF₂、-イソプロピルユスチル(20)は無色の油状物であり、これは青毒剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル80上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(収率30%)。

NMRスペクトル(CDC1₂) - ppm: δ

1.2 (8H d)	5.0 (1H s)
2.0 (2H s)	5.4 (2H s)
3.9 (1H s)	5.5 (2H s)
4.1 (1H s)	7.2 (5H s)
4.2 (1H s)	

眼圧降下作用および副作用に関する検討

眼圧(10P)は特開の種目の目に合わせて特に調整した呼吸器計(Digilab Modular OneTM, Bio Rad社)を用いて動物により測定した。各10P測定の際にオキシプロカイン1-2滴を用いて角膜を麻酔した。従来体のブランチタイプによって圧平眼圧測定によるかまたは超音波計測装置(Reeler pulsair)を用いて10Pを測定した。圧平眼圧測定には、スプリング平衡装置上に搭載した呼吸器計(Digilab)またはGoldmannの圧平眼圧計を用いた。角膜はオキシプロカインを用いて麻酔した後、各々圧平眼圧測定を行った。Pulsair眼圧測定計を用いる測定の際には局所麻酔は行わなかった。

前には局所麻酔は行わなかった。

試験物質適用後の目の不快感をスコアにより測定した。試験動物の局所適用後の目の挙動を連続観察し、目の不快感を0-3の点数で評価した。その際、0は即座なる不快感もなく無いたことを示し、3は完全なまぶたの閉鎖として現われる最大刺激を示すものとした。

試験物質の局所適用の後の結膜の充血をワザデにより評価した。目の上直筋の挿入部の結膜を、一定間隔をおいて観察または写真撮影し、後に、顕微鏡により充血の程度をカラー写真から評価した。結膜の充血は0-4の点数で評価した。その際、0は全く充血のない状態、そして4は結膜の血管を伴った顕著な充血を示すものとした。

眼圧に対する作用の測定には主にサル(カニダイザル)を用いた。その理由は、サルの眼はヒトの眼に極めて似ており、そのため一般的に、薬剤の作用をヒトの眼の場合に参考と当てはめることができるためである。しかしながら、モデルとしてサルの眼を用いる場合の不都合な点は、この種の結膜は着色されており、結膜の充血を評価し、また、サルの眼は比較的刺激に対して感受性が低い点である。従って、プロスタグランジンに対して極めて感受性の高いネコの眼を用いて眼圧降下作用を行い、充血阻害の傾向が顕著なワザデの眼を用いて結膜および血管上の充血を評価した。

製剤よりプロスタグランジン受容体のオメガ鎖の脱離に

より、プロスタグランジンに眼の刺激(不快感)に関する、新しい、そして予想外の効果が導入したことは明白である。特に17-アフェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂、-1Eおよびその類似体はサルにおいて10Pの低下作用の持続を伴った眼の刺激の完全な阻害を示した点で特徴的なものであった。17-アフェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂、-1Eは極めて高い耐毒性を示したが、16-アフェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF₂、-1EはPGF₂、-1Eまたは15-プロピオノート-PGF₂、-1Eより強い程度ではなかったものの顕著な眼の不快感を誘発した(表II)。しかしながら、アフェニル鎖の水素原子を電子供与性を有するメトキシ基で置換することにより、分子の眼の刺激作用を事実上無くすることができた(表III)。さらにまた、表IIより、18-アフェニル-19,20-ジノル-PGF₂、-1E、19-アフェニル-20-ノル-PGF₂、-1Eならびに17-アフェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂、-1Eおよび13,14-ジヒドロ-17-アフェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂、-1Eの目の眼の刺激作用は全くないかあるいは極めて小さかった。これは、本発明はPGF₂、の16-、および17-テトラ-およびトリノル類似体に対してのみならず、オメガ鎖が短縮された置換されたPGF₂、類似体のある範囲(例えば16-アフェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF₂、-1Eから16-アフェニル-20-ノル-PGF₂、-1E)に対しても、そして更に重要なことは、同様に置換されたPGF₂およびPGF₂のようなプロスタグランジン同族

物質に属する別のものに対しても有効であることを示している(表IV)。即ち、オメガ鎖を短縮し、眼内の眼圧降下を顕著に促進することにより、結膜と角膜への刺激作用がなくなるという、完全に新しい、予測しなかった有利な性質が突然のプロスタグランジンに導入されるのである。ある程度、刺激作用を示す18-アフェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF₂、-1Eの場合は、環状酸素の本質原子を短縮したメトキシ基で置換することにより、刺激作用を低下ないし阻害させることができる。

眼の不快感の阻害に加えて、オメガ鎖が短縮された置換体は、それらの結膜充血阻害性、ワザデの眼の試験で示されたとおり、かなり低いものである点において、突然のプロスタグランジンよりも有利である性質を示した(表II)。特に、15-ジヒドロ-17-アフェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂、-1E、13,14-ジヒドロ-17-アフェニル-16,19,20-トリノル-PGF₂、-1Eおよび13,14-ジヒドロ-17-アフェニル-18,19,20-トリノル-PGF₂、-1Eはこの点において有利であった。また、18-アフェニル-19,20-ジノル-PGF₂、-1Eおよび19-アフェニル-20-ノル-PGF₂、-1Eの新規充血阻害性は殆ど無かった(表IV)。

オメガ鎖短縮および置換プロスタグランジン類似体の眼圧降下作用を表IIに示した。特に16-アフェニル-テトラノルおよび17-アフェニル-トリノルプロスタグランジン類似体は動物の目の10Pを容易に低下させることが得る(表IV)。2つの一連の試験を除いて全ての試験で、

カニタイザルを用いた。該別家数を全く示さず、該図ノ
該膜上の完全の図解も無い。17-フェニル-18,19,20-トリ
ノールPGF₂, -18導体、該膜上の10Pを有意に低下させ
たことは特に興味深い。さらに、16-フェニル-17,18,
19,20-テトラノール-PGF₂, -1E, 18-フェニル-19,20-ジ
ノール-PGF₂, -1Eおよび19-フェニル-20-ノール-
PGF₂, -1Eがともに眼圧を低下させること、即ち、オメガ
鎖の位置と鎖の置換基の置換による置換は、眼圧に
対する作用の点においては、分子を不区別化しないこ
とも観察されている。

さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-
PGF₂, -1Eの置換基上の水素原子もメトキシ基で置換す
ることにより、眼圧降下作用は殆ど維持したまま該の順
列作用の大部分を取り除くことができることも観察され
ている。即ち、オメガ鎖が置換され、置換されたプロ
スタグランジン類縁体は動物の10Pを効果的に低下させ
る。さらにまた、該等においては、16-フェニル-17,
18,19,20-テトラノール-PGF₂, -1Eが、ホロで観察され
たとおり、効果的に眼圧を低下させることも観察されてい
る。即ち、オメガ鎖の17置換をヘテロ原子、この場合は
酸素で置換しても、10Pに対する作用の面では分子を不
区別化させないものである。

殆どの17-フェニル-18,19,20-トリノール-プロスタ
グランジン類縁体は、置換基において、ホロに対する
眼圧降下作用が小さいことも注目される。注目され

された化合物の用量は、例えば例1の用量より低いこと
がある。注目される用量は同じ視内の実験プロスタグラン
ジンの用量とはより比較しなければならない。同様の
ことが該図の場合にも言える。用量を増大させるにつ
れて副作用も増大することは明白である。しかしながら、
サルで用いられたプロスタグランジン類縁体の用量はヒ
トボランティアで用いられた用量と相対的に同じであり
(説明)、副作用は事実上無い。

オメガ鎖置換プロスタグランジン類縁体の幾つか、特
に、17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF₂, -1E、
15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-
PGF₂, -1E、15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノ
ール-PGF₂, -1E、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,
19,20-トリノール-PGF₂, -1Eおよび18-フェニル-18,
20-ジノール-PGF₂, -1Eの除痛・ボランティアの眼圧に
対する作用を説明に挙す。全化合物とも眼圧を有意に低
下させている。この点においては、化合物の何れも、可
察な眼の刺激作用(眼の不快感)を有せず、そして、13,
14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-
PGF₂, -1Eおよび15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,
20-トリノール-PGF₂, -1Eのヒトにおける除痛/強固充
血の除痛性が極めて小さかったことは、特に重要である。
即ち、オメガ鎖が置換され、置換されたプロスタグラン
ジン類縁体の特徴は、これらの化合物が充血や不快感
のような眼毒等類への副作用を誘発することなく10Pを

低下させるという点である。

以上のように本発明は、眼への副作用が小さく眼圧降
下作用が維持されているという独特の性質を示す1群の
化合物である。上記したとおり、分子の置換基はオ
メガ鎖の置換基である。さらに、ある分子では置換基お
よび/またはオメガ鎖の置換基を導入しても、なお、あ
る程度の眼への副作用が認められる場合がある。ヘテロ
原子もまた置換基オメガ鎖に導入してよい。現在の時点
では、特に17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF₂,
類縁体が眼の薬の処方のために非常に期待されている。
該図文獻により、PGF₂およびPGI₂またはそのエステルが
サルの10Pを低下させることが知られている(Bisio等
(1989)を参照)。PGI₂の臨床試験も行われており、ヒ
トにおける10Pの低下作用が認められている(Flachおよび
Eliasson(1983))。即ち、置換基の10Pを低下させる
PGF₂, およびそのエステルの類似性は理論的である。オ
メガ鎖が置換されたその他のプロスタグランジンがオ
メガ鎖が置換されたPGF₂, と本質的に同じ性質、即ち、副
作用の無い10Pの低下作用を示すと推定することが最も
合理的である。

図 1

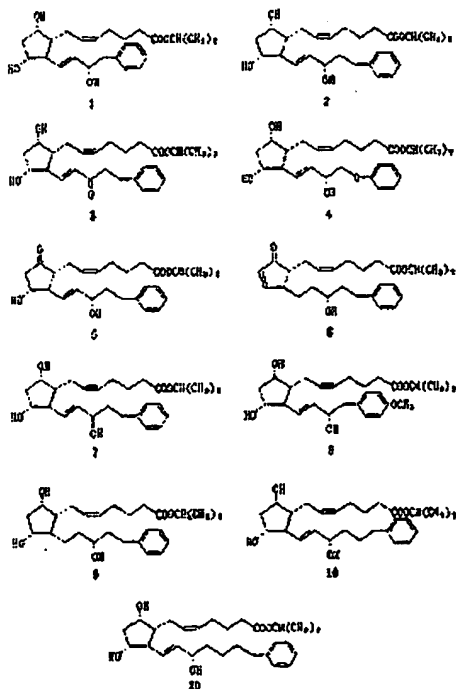
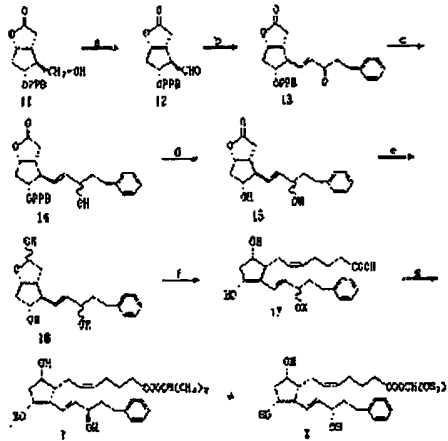


表 17



- 試薬: a) DCC/DMSO/DNE
 b) $\text{H}_2\text{N}/\text{ジメチル}-2-\text{オキソ}-4-\text{フェニルブチル}-\text{ナソネート}/\text{DNE}$
 c) $\text{CaCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}/-78^\circ\text{C}$
 d) $\text{ZnCO}_3/\text{CH}_3\text{OH}$
 e) Dibal/ -78°C
 f) $\text{NaCH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3/(4-\text{カルボキシブチル})-\text{トリフェニルホスホニウムブロミド}/\text{DMSO}$
 g) DBU/ipe/アセトン

本コはインプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ脂肪酸性類縁体の別製作用。不純物の平均の程度は各試験剤局所適用は60分間隔とした。該試薬の程度は表1参照。

物質	用量 (mg)	別の別製作用の程度
PGF _{2α} -イソプロビルエステル(-IE)	1	3.0±0.0
15-プロビオネート-PGE ₂ -IE	0.1~1	5.0±0.6
15-プロビオネート-PGD ₂ -IE	1	1.3±0.2
17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(2)	1~5 0
15-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(3)	5 0
15-(P)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(7)	1~5 0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(9)	1 0
17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(5)	0.3 0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE ₂ -IE	(4)	1 0
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	(1)	1 2.2±0.3
19-(4-(メチル)フェニル)-17,18,19,20-テトラノル-PGE ₂ -IE	(8)	1 0.2±0.1
18-フェニル-19,20-ジノル-PGF _{2α} -IE	(10)	1 0.7±0.1
16-フェニル-20-ノル-PGF _{2α} -IE	(20)	1 0.5±0.1
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	(4)	5 0.3±0.2

表 17

インプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ脂肪酸性類縁体の適用後のリチギの取における顕光血漿

物質	用量 (mg)	充満量
PGF _{2α} -イソプロビルエステル(-IE)	0.1	2.8±0.2
15-プロビオネート-PGE ₂ -IE	0.5	2.7±0.3
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	(1)	0.5 1.3±0.9
17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(2)	0.5 2.0±0.3
13-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(3)	0.5 0.7±0.3
15-(P)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(7)	0.5 2.0±0.0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(9)	0.5 1.3±0.3
17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE ₂ -IE	(5)	0.3 2.7±0.2
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE ₂ -IE	(6)	0.5 0.3±0.3
18-フェニル-19,20-ジノル-PGF _{2α} -IE	(10)	0.5 0.3±0.2
19-フェニル-20-ノル-PGF _{2α} -IE	(20)	0.5 0.2±0.2
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	(4)	0.5 2.3±0.3

本コはインプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ脂肪酸性類縁体の適用後のリチギの取における顕光血漿。

本コはインプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ脂肪酸性類縁体の適用後のリチギの取における顕光血漿。

本コはインプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ脂肪酸性類縁体の適用後のリチギの取における顕光血漿。

本コはインプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF_{2α}, PGD₂およびPGE₂)およびオメガ脂肪酸性類縁体の適用後のリチギの取における顕光血漿。

物質	用量 (mg)	投与後の時間 (時)			
		0	1-2	3-4	5
PGF _{2α} -イソプロビルエステル(-IE)	1.5	11.4±0.7	8.3±0.5	8.0±0.0	0.3±0.3
15-プロビオネート-PGE ₂ -IE	1.5	11.4±0.7	10.7±0.4	10.4±0.4	10.6±0.9
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF _{2α} -IE	3.2	12.7±1.1	11.8±1.1	9.1±0.8	8.4±0.7
17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	(1)	12.8±0.5	14.0±0.2	13.0±0.8	11.7±0.8
13-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF _{2α} -IE	3.2	12.8±0.5	11.8±0.5	8.6±0.3	9.5±0.7
17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE ₂ -IE	(2)	13.4±0.6	11.7±0.6	12.4±0.2	11.0±0.7

特表平3-501025

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成8年(1996)6月25日

【公表番号】特表平3-501025

【公表日】平成3年(1991)3月7日

【年通号数】

【出願番号】特願平1-509228

【国際特許分類第6版】

A61K 31/557 ABL 9454-4C

ABV

手 続 補 正 書

平成7年9月20日

特許庁長官 清 川 浩 二 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第509228号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 スウェーデン国エス-171 07 ストックホルム(記載なし)

名 称 ファーマシア・アグチエボラーク

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区船町一丁目10番地(船町ビル)

電話 (03) 2032

氏 名 (印) 高 木 千 雄



(外2名)

4. 補正命令の日付 (書面)

5. 補正の内容

明細書および請求の範囲

7.9

0. 補正の内容

I. 請求の範囲を明細のとおり補正します。

II. 明細書も次のとおり補正します。

1) 第1頁第9行の「製造に用いる。」の後に「さらに詳しくいえば、水溶性は物に12, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-PGP₁-イソプロピルエステルおよびそれを含むる器内降または吸収促進剤のための賦形剤組成物に関する。」を加入します。

2) 以下の箇所において各々次のとおり補正します。

頁	行	補正前	補正後
10	22	実施例1	参考例1
11	21	実施例2	参考例2
12	16	実施例3	参考例3
13	10	実施例4	参考例4
	14~15	実施例2	参考例2
	下から3	実施例5	参考例5
14	2	実施例2	参考例2
	11	実施例5	参考例6
	13	実施例2	参考例2
	下から4	実施例7	参考例7
18	4	実施例2	参考例2
	16	実施例8	参考例8
	19	実施例7	参考例7
19	12	実施例9	実施例1
	13	実施例7	参考例7
20	6	実施例10	参考例10
	9	実施例7	参考例7
	下から6	実施例11	参考例11
	下から2	実施例7	参考例7

3) 第11頁下から7～8行を次のとおり修正します。

「3.8 (18 a) 5.3-5.7 (48 a)

4.1 (18 c) 7.1-7.3 (58 a)」

- 4) 第12頁第11行の「1.3 (6a)」を「1.3 (6b d)」と修正します。
- 5) 第18頁第9行の「7.15-7.35」を「7.1-7.3」と修正します。
- 6) 同頁第15行の「行なった。」の後に「結合成分は溶媒として酢酸エチル：アセトン（2：1）を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。」を挿入します。
- 7) 第14頁17行の「クロマトグラフィーに付した。」の後に「結晶化化合物(6)は液状の物質であった（収率48%）」を挿入します。
- 8) 同頁第20行の「4.35」を「4.3」と修正します。
- 9) 第15頁第7行の「酸を」を「酸6.49g (0.065モル) を」と修正します。
- 10) 同頁第14行の「(0.048)」を「(0.065モル)」と修正します。
- 11) 同頁第16行の「4-アフェニル」を「3-フェニル」と修正します。
- 12) 第16頁第1～2行の「ベンゾイルエキシ」を「ベンゾイルオキシ」と修正します。
- 13) 同頁第6～7行の「ハイドライド」を「ハイドライド 6.476g (0.012モル)」と修正します。
- 14) 同頁第13行の「4-アフェニル」を「3-フェニル」と修正します。
- 15) 同頁第15行の「ケタノール」を「ラクトン」と修正します。
- 16) 同頁第17行の「混合固も……溶解した。」を「混合物を減圧で溶剤除去して固形とした。8時間後に」と修正します。
- 17) 同頁第19行の「4-アフェニル」を「3-フェニル」と修正します。
- 18) 第20頁第7行の「トリノル」を「ジノル」と修正します。

以上

請求の範囲

- 1) 13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-9G₂-イソプロピルエステル。
- 2) 収率低下開始量の13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-9G₂-イソプロピルエステルを原料用とする原料中に含有する純物質または収率低下の開始治療のための原料用純物質。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED TEXT OR DRAWING~~
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)